



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Localized Donor Cells in Brain of a Hunter disease Patient after Cord Blood Stem Cell Transplantation  |
| Author(s)    | 新谷, 研  |
| Citation     | 大阪大学, 2009, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/54126">https://hdl.handle.net/11094/54126</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | あら 谷 研  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 23309 号   |
| 学位授与年月日    | 平成21年8月24日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科内科系臨床医学専攻   |
| 学位論文名      | Localized Donor Cells in Brain of a Hunter disease Patient after Cord Blood Stem Cell Transplantation<br>(臍帯血幹細胞移植後ハンター病患者の脳におけるドナー細胞の局在) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 大藪 恵一<br>(副査)<br>教授 佐古田三郎 教授 金倉 譲  |

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

ムコ多糖症は、ムコ多糖の代謝に関与するリソソーム酵素の異常により未代謝物質がリソソームに蓄積する先天代謝疾患である。造血幹細胞移植はムコ多糖症患者の中枢神経系に対して効果が期待できる唯一の治療とされ20年以上前から多くの患者に施行されている。よって臨床報告も多く、特に海外においてハーラー病(ムコ多糖症I型)の中枢神経系に対する臨床的効果は明らかとされるがハンター病(ムコ多糖症II型)に対する臨床的効果は不明とされる。一方日本では、海外と比較してハンター病の症例が多くその移植症例も多いが未だ中枢神経系に対する効果は明らかになっていない。更に造血幹細胞移植後のムコ多糖症患者の中枢神経系に関して生化学的または病理学的に検討した報告は未だない。

そこで今回ハンター病患者における臍帯血幹細胞移植の治療効果を、その剖検検体の生化学的および病理学的検討にて評価することを研究目的とした。

## 〔 方法ならびに成績 〕

両親の同意及び本学倫理委員会の承認を得た後に、臍帯血幹細胞移植後10ヶ月で亡くなった6歳のハンター病男児の脳と肝臓に対して生化学的および病理学的検討を施行し、移植後の臨床経過とともに評価した。

## (1) 移植後臨床経過

患児は移植後10ヵ月の観察期間内において、肝脾腫の改善を認めたが神経症状の明らかな改善は認めなかった。移植前からMRI画像にて脳萎縮を認めていたが、移植後7ヵ月の時点で脳体積が更に9.9%低下しており脳萎縮の進行を認めた。

## (2) 未代謝蓄積物質の存在

肝臓では、肝細胞もクッパー細胞も形態的に概ね正常でありコロイド鉄染色においても異常蓄積物質を殆ど認めなかった。一方、脳において細胞質が膨満した神経細胞を多く認め

periodic acid Schiff染色やトルイジンブルー染色及び電子顕微鏡像でも多くの異常蓄積物を認めた。

(3) iduronate-2-sulfatase(IDS)酵素活性

ハンター病の欠損酵素であるIDSの酵素活性を測定した結果、肝臓では正常の約40%の酵素活性を認めたが脳では正常の約1%と低値を示した。

(4) Variable Number of Tandem Repeats(VNTR)解析

VNTR解析において肝臓では弱いドナー由来バンドを認めた。更に脳においても僅かながらドナー由来バンドを認めた。これは肝臓のみならず脳にもドナー由来細胞が存在していることを示している。

(5) IDS陽性細胞の存在と分布

IDSに対する免疫染色を施行したところ、肝臓ではクッパー細胞のみならず肝細胞にも広範囲にIDSの発現を認めた。一方、脳では少数(5.7%)のCD68陽性細胞のみにIDSの発現を認めそれらは血管周囲に局在しており一部は脳実質にも認めた。正常脳では神経細胞や突起膠細胞にもIDSの発現を認めており、患者脳において血管周囲に局在しているCD68陽性細胞のみにIDSの発現を認めたことはそれらが血管を通過したドナー血球系由来細胞であることを示している。

[ 総 括 ]

臨床経過において神経症状の改善を認めず、剖検脳においてもIDSの酵素活性が低く未代謝物質が蓄積した細胞を多く認めたことから、臍帯血幹細胞移植後10ヵ月の時点では中枢神経系における十分な治療効果を認めなかったと判断した。この結果は、臨床的な既報告と概ね一致している。しかしVNTR解析にてドナー由来バンドを認め脳実質内にIDS陽性細胞を認めたことから、移植後10ヵ月の時点においてIDS陽性のドナー由来細胞が脳内にも存在していることが示された。このことより、もし移植後経過が長ければ中枢神経系に対して治療効果を認めた可能性が示唆された。

本研究はハンター病患者の中枢神経系に対する造血幹細胞移植の効果を生化学的及び病理学的に検討した初めての研究であり、他のムコ多糖症との比較を含む治療効果の詳細な評価には同様の研究の更なる蓄積が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

造血幹細胞移植はムコ多糖症などの先天性代謝疾患の中枢神経系症状に有効であることが動物実験などから推測されている唯一の治療であるが、ヒトの中枢神経系に対してその効果を生化学的または病理学的に確認した報告は未だない。

本研究は、臍帯血幹細胞移植後10ヵ月で亡くなった6歳ハンター病(ムコ多糖症II型)の脳と肝臓に対して生化学的及び病理学的検討を施行した初めての研究である。この中で、特に脳において臨床的改善及びグリコサミノグリカン代謝の改善を認めなかったものの血管周囲に欠損酵素であるiduronate-2-sulfataseを発現している細胞を確認した。

ハンター病は欧米と比較して日本に多く、中枢神経系に対する有効性が不明のまま多くの患者で造血幹細胞移植が施行されている現状を考慮すると、本研究は医学的価値が高く学位論文に値すると考えられる。